

## マルチモダリティ神経画像による再発悪性脳腫瘍と放射線壊死の鑑別

別府高明、寺崎一典\*、佐々木敏秋\*、武田 勝、西本英明、藤原俊朗

小笠原邦昭、世良耕一郎\*

岩手医科大学脳神経外科  
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

\*岩手医科大学サイクロトンセンター  
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留ヶ森 348-58

### 1 はじめに

悪性脳腫瘍のなかでも悪性グリオーマは高浸潤能で再発率も高いことから難治性腫瘍とされている。悪性グリオーマのうち、最も高頻度かつ高悪性度とされるのが膠芽腫 (Glioblastoma) であり、現時点で膠芽腫症例の5年生存率は10%を下回る。しかし、昨今の放射線治療の進歩や放射線の生物学的効果を増感する化学療法の開発によって膠芽腫の局所的治療効果 (局所制御) は飛躍的に向上し生存率は以前に比べて有意に上昇している(1)。しかし、膠芽腫に対する局所制御の向上に従って、放射線壊死 (radiation necrosis) の発生という問題が新たに浮上してきている。通常の放射線壊死は放射線治療後1~2年で発生する遅発性放射線壊死であるが、新規の抗がん剤である temozolomide を併用した放射線治療後には、膠芽腫症例の約14%で治療後2~6か月後 (平均3か月) の早期に放射線壊死が発生することが明らかとなり、膠芽腫患者と臨床医にとって大きな問題となっている(2-3)。

放射線壊死はCTやMRIで病変部の造影効果と病変周囲白質の血管性浮腫を呈することから、膠芽腫の再発との通常画像を用いた鑑別が困難とされる。<sup>11</sup>C-methionin PET (MET-PET) は両者を鑑別する画像として最も有用とされるが、簡便な検査とは言い難く、MET-PETと同等な診断精度を有する神経画像が望まれる。

<sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy (MRS)は描出されるスペクトラム上での各種代謝産物のpeakの変化から病変部の組織学的な変化を推測できる簡便なMRI手法である。この研究の目的は、MRSがMET-PETと比較して同等に膠芽腫再発と放射線壊死を鑑別しえるか、それぞれの検査の鑑別精度を比較して検討することとした。

## 2 症例と方法

膠芽腫に対する初期治療後2年以内に通常のMRIで造影効果を示す新病変が出現した9症例、病変13か所を対象とした。MET-PET、MRSは2週間以内に施行した。MET-PETはPET/CT装置(島津製SET3000GCT/M, Eminence SOPHIA)を用い、症例にL-methyl-<sup>11</sup>C-methionineを185~300 MBq静注し約30分後に撮像した。得られたcolor map上の病変内MET高集積部に手動で関心領域を置き、同部ピクセル内の平均standardized uptake value (SUV)値 ( $^{\text{mean}}\text{SUV}$ )を算出した。MET高集積部と左右大脳の中心線を挟んで線対照部の反対側正常大脳にもおなじ大きさの関心領域を置き  $^{\text{mean}}\text{SUV}$  を算出して、病変内MET高集積部  $^{\text{mean}}\text{SUV}$  と反対側正常大脳  $^{\text{mean}}\text{SUV}$  の比をnormalized  $^{\text{mean}}\text{SUV}$  ratioとした。

MRSは岩手医科大学超高磁場MRI施設に設置されている3.0テスラMRI(GE Yokogawa Medical Systems, Tokyo, Japan)を使用した。Single voxel MRSはpoint resolved echo spectroscopy (PRESS)を用いスペクトラムを描出し、以下の条件で撮像した(repetition time, 2000 ms; echo time, 144 ms)。MRSにおけるvoxel設置個所をMET-PETの高集積部と正確に一致させるために、Dr. Viewを用いてMET-PETの3次元CT画像とMRSのための3次元T2強調MRI(T2WI)をフュージョンさせて、両者のスライスを対応させた(図1)。

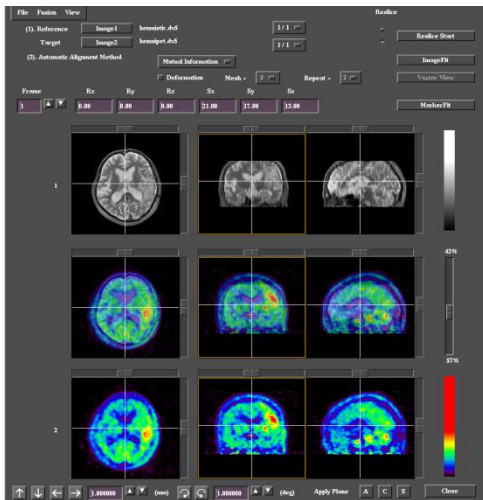


図1 Dr. ViewによるMRS用T2WIとMET-PETの融合

上段:T2WI、下段:MET-PET、中段:MET-PETとMRSのためのT2WIのフュージョン。両者をすり合わせるにより、T2WIとMET-PETのスライスを対応させ、PETの高集積部位とMRSのvoxel設定位置を一致させた。

MET-PETの高集積部を、T2強調画像上で確認し、1.5 cm立法のvoxelを手動で置き同部のMRスペクトラムを描出した。3.2 ppmのピークをcholine containing compounds (Cho)、3.0 ppmのピークをtotal creatine (Cr)とし、ChoとCrの比(Cho/Cr)を算出した。MET-PETと同様に線対照に反対側大脳にvoxelを置いてCho/Crを算出し、病変部Cho/Crと正常大脳Cho/Crの比をnormalized Cho/Cr ratioとした。

MET-PETにおける再発病変と放射線壊死のnormalized  $^{\text{mean}}\text{SUV}$  ratioの比較、MRSにおける再発病変と放射線壊死のnormalized Cho/Cr ratioの比較をMann-Whitney's U testで検定した。また、再発か放射線壊死かの鑑別におけるnormalized  $^{\text{mean}}\text{SUV}$  ratioとnormalized Cho/Cr ratioのそれぞれの診断精度(感度、特異度)をreceiver operating characteristic (ROC) curveで算出(増分は0.01で計算)した。

## 3 結果

再手術による組織診断で診断されたものが6症例10病変、経過観察によって臨床的に診断したものが3症例3病変であった。膠芽腫の再発と診断された病変は9個、放射線壊死と診断された病変は4個で、再発と放射線壊死の両方をもつものが2症例あった。

MET-PETでは、再発病変は放射線壊死に比較して高集積する傾向が強かった(図2、3)。

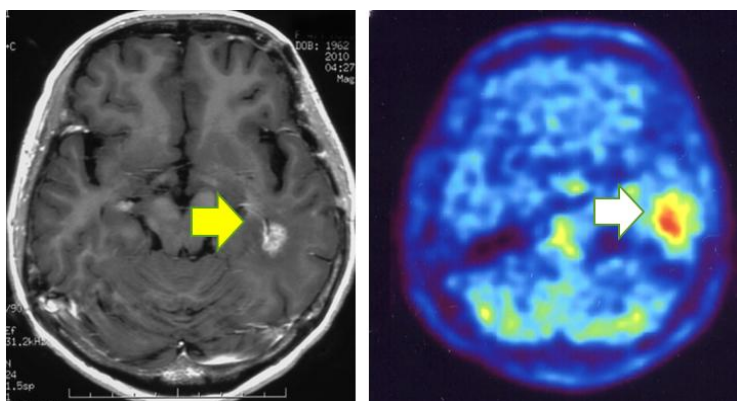


図2 再発症例  
左：造影 T1 強調 MRI 右：MET-PET。  
MRI の造影増強病変が MET の高集積を示している。

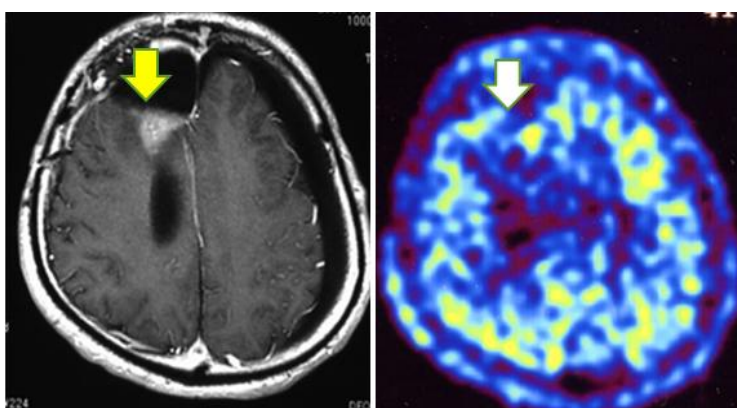


図3 放射線壊死症例  
左：造影 T1 強調 MRI 右：MET-PET。  
MRI の造影増強病変は MET の集積を全く認めなかった。

再発病変の  $\text{normalized}^{\text{mean}}\text{SUV ratio}$  は、1.14~2.65 に分布し、平均は  $1.94 \pm 0.52$  であった。一方、放射線壊死の  $\text{normalized}^{\text{mean}}\text{SUV ratio}$  は、0.86~1.15 に分布し、平均は  $0.92 \pm 0.07$  であった。両者間で統計学的有意差を見た。MET-PET の  $\text{normalized}^{\text{mean}}\text{SUV ratio}$  による再発と放射線壊死の鑑別精度は、閾値 1.2 で感度、特異度とも 100% であった (図 4)。一方、 $\text{normalized Cho/Cr ratio}$  は再発病変で 0.98~2.75 を示し平均は  $2.24 \pm 1.05$ 、放射線壊死病変では 1.04~2.34 に分布し平均は  $1.52 \pm 0.41$  であった。 $\text{normalized Cho/Cr ratio}$  も再発と放射線壊死の間で有意差を認めた。 $\text{normalized Cho/Cr ratio}$  における再発と放射線壊死の鑑別精度は、閾値 1.7 で感度 77.8%、特異度 75.0% であった (図 5)

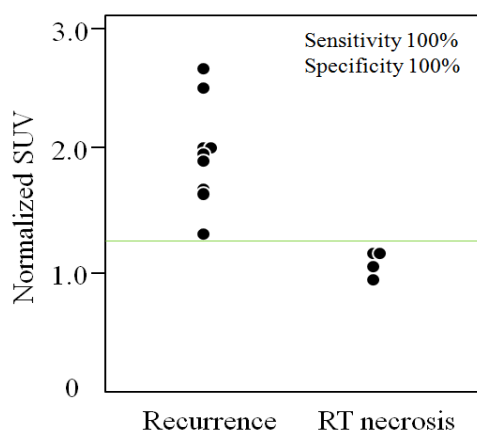


図4 再発症例群と放射線壊死症例群における  $\text{normalized}^{\text{mean}}\text{SUV ratio}$ 。  
両群間で有意差を認めた。両群症例の鑑別精度は感度 100%、特異度 100% であった。  
図中横線：閾値 1.2

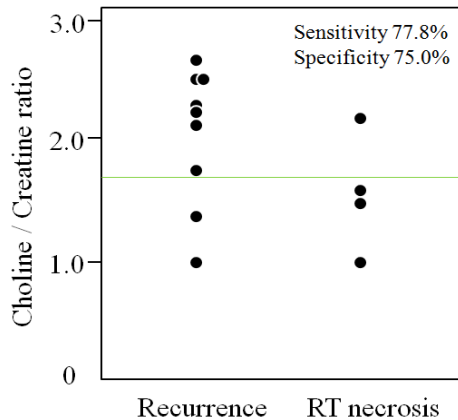


図5 再発症例群と放射線壊死症例群における normalized Cho/Cr ratio。

両群間で有意差を認めた。両群症例の鑑別精度は感度 77.8%、特異度 75.0%であった。

図中横線：閾値 1.7

## 4 考察

今回の検討では、MET-PET は膠芽腫再発と放射線壊死の鑑別に有用であった。図 4 で示すように MET-PET は高い精度で両者の鑑別が可能であることを示唆している。MET-PET は細胞膜におけるアミノ酸代謝を反映することから、細胞増殖の盛んな（再発）腫瘍とそうでない放射線壊死の鑑別において高い信頼性があることは間違いない(4-5)。しかし、MET-PET も完全無欠の検査法ではないようである。最近、MET-PET による膠芽腫再発と放射線壊死の鑑別が多数報告されている。それらによれば MET-PET の鑑別精度は必ずしも 100%の感度・特異度を示してはおらず、感度は 75.0%~87.8%、特異度は 75.0%~100%と報告されている(6-8)。これはトレーサーの生物化学的特性によって、MET が放射線壊死にも集積することによる。MET が集積するメカニズムは明確にされていないが、MET の代謝はタンパク合成以外に、細胞膜の内外を輸送される carrier-mediated transport、血液脳関門の破綻、高血管密度、reactive gliosis を含む炎症に影響を受けるとされる(4、6、9-12)。放射線壊死組織は、最初は放射線による血管内皮肥厚と血管閉塞に続いて虚血さらに壊死に陥るが、その後、壊死病変に reactive gliosis や血管周囲の線維芽細胞増殖、マクロファージ浸潤などの反応性が起こり、それに伴って血管拡張、血管密度の増加、さらに強い炎症では血液脳関門の破綻が起こりうる(10)。よって、放射線壊死においても MET が蓄積することから MET-PET による鑑別精度は低下すると考えられる。今回の検討では放射線壊死病変のすべてで MET の蓄積は軽度であり、normalized <sup>mean</sup>SUV ratio は有意に再発病変より低値であったが、今後症例を蓄積するにしたがって、MET が高集積する false positive な放射線壊死症例が出現する可能性があり、それにしたがって我々の MET-PET による鑑別精度もわずかに低下すると思われる。

MRS は、voxel 内の組織内の代謝をスペクトラムで表し、その変化によって病態を推測し得る神経画像である。Long echo time において検出しやすいものとして Cho、Cr に加えて、2.2 ppm で認める N-acetylaspartate (NAA)、1.3 ppm で認める lactate (Lac)が主な代謝物質である。Cho は membrane turnover を表すことから、細胞増殖において Cho peak は上昇する。NAA の存在意義は判っていないが正常神経組織が含有する代謝産物で、病変による正常神経組織の浸食により相対的に低下していく。Lac は虚血巣による嫌気性解糖を表す。Cr は組織内の energy store を表すが、エネルギー代謝の急激な変動において比較的安定を保つことから、その他の代謝産物の変化を見るときに reference として用いられる(13)。しかし、腫瘍と放射線壊死という異なる病態の間には当然、これらの代謝産物の出現に差異が生じ得ることから、MRS による両者の画像的鑑別の検討も精力的に行われている(6、14-17)。対象の代謝物質は論文によって異なるが、Cho/Cr の検討に限ってみると、鑑別精度は感度 64~85.7%、特異度 77.8~83%と報告されている(6、16)。我々の検討では感度 77.8%、特異度 75.0%で過去の報告に矛盾しな

い結果であった。これらの数値は MET-PET の検討された数値と比べてわずかに劣っているかもしれない。MRS の鑑別精度が 100% 出ない理由は、MET-PET と同様な推測が成り立っている。すなわち、細胞増殖に盛んな腫瘍では Cho 上昇(Cho/Cr 上昇)、NAA (NAA/Cr)低下、Lac(Lac/Cr)は上昇するが、先に述べたように、放射線壊死においては、反応性炎症細胞の増殖浸潤により代謝産物は腫瘍と同様な変化を示す。また、放射線照射された腫瘍組織は経時的に代謝産物の量は変化するとされることから、Ando ら(16)は、放射線照射された症例を対象とする場合は放射線の影響を含めてスペクトラムを評価する必要があるとしているおり、今後の課題と考えられる。

膠芽腫再発と放射線壊死の鑑別について、PET と MRS を比較した報告は我々が渉猟した限りではわずかに 6 篇である。そのうち、MET-PET と MRS の比較は Nakajima ら(6)の 1 篇のみである。彼らの検討では、Cho/Cr の鑑別精度は感度 85.7%・特異度 77.8%で、MET-PET の感度 85.7%、特異度 100%を上回らなかった。そこで他の代謝産物である Lac に着目し、Lac/Cho によって鑑別精度を検討したところ、感度は 100%、特異度は 88.9%であったと報告している。我々の検討では、MRS を long echo time の 144 ms で行った。Long echo time の場合、Lac は下向きの invert peak として描出されるが、今回の検討では Lac peak を示す症例は限られていたことから、Lac/Cho で検討することはできなかった。Cho/Cr 以外の代謝産物の ratio を用いるなどの、さらなる検討が必要であることが示唆された。

## 文献

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987-96.
2. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; 9(5): 453-61.
3. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2007; 82(1):81-3.
4. Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, Yamanaka K, Tanaka K, Takami T, et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? *J Neurosurg* 2003; 98(5): 1056-64.
5. Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H, Aoyagi M, Tamaki M, Ishiwata K, et al. Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg* 2005; 103(3): 498-507.
6. Nakajima T, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Tashiro M, Watanabe M, et al. Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009; 49(9): 394-401.
7. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med* 2008; 49(5): 694-9.
8. Yamane T, Sakamoto S, Senda M. Clinical impact of (11)C-methionine PET on expected management of patients with brain neoplasm. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(4): 685-90.
9. Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, Kubota R, Sasaki T, Ishii S, et al. Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? *J Nucl Med* 1993; 34(11): 1936-43.
10. Iwai Y, Yamanaka K, Oda J, Tsuyuguchi N, Ochi H. Tracer accumulation in radiation necrosis of the brain after thallium-201 SPECT and [11C]methionine PET--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001; 41(8): 415-8.
11. Roelcke U, Radu E, Ametamey S, Pellikka R, Steinbrich W, Leenders KL. Association of rubidium and

- C-methionine uptake in brain tumors measured by positron emission tomography. *J Neurooncol* 1996; 27(2): 163-71.
12. Ogawa T, Kanno I, Shishido F, Inugami A, Higano S, Fujita H, et al. Clinical value of PET with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose and L-methyl-<sup>11</sup>C-methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. *Acta Radiol* 1991; 32(3): 197-202.
  13. Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, Merboldt KD, Hanicke W, Sauter R. Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Relaxation times and concentrations of cerebral metabolites. *Magn Reson Med* 1989; 11(1): 47-63.
  14. Prat R, Galeano I, Lucas A, Martinez JC, Martin M, Amador R, et al. Relative value of magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance perfusion, and 2-(<sup>18</sup>F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for detection of recurrence or grade increase in gliomas. *J Clin Neurosci* 2010; 17(1): 50-3.
  15. Kamada K, Houkin K, Abe H, Sawamura Y, Kashiwaba T. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1997; 37(3): 250-6.
  16. Ando K, Ishikura R, Nagami Y, Morikawa T, Takada Y, Ikeda J, et al. [Usefulness of Cho/Cr ratio in proton MR spectroscopy for differentiating residual/recurrent glioma from non-neoplastic lesions]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2004; 64(3): 121-6.
  17. Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, Buslei R, Herfarth KK, Debus J, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology* 2002; 44(3): 216-22.

## **Use of multimodality-neuroimaging for differentiation between recurrent glioblastoma and radiation necrosis**

T. Beppu, K. Terasaki\*, T. Sasaki\*, M. Takeda, H. Nishimoto, S. Fujiwara  
K. Ogasawara and K. Sera\*

Department of Neurosurgery, Iwate Medical University  
020-8505 Uchimaru 19-1, Morioka, 020-8505, Japan.

\*Cyclotron Research Center, Iwate Medical University  
348-58 Tomegamori, Takizawa, 020-0173, Japan.

### **Abstract**

Differentiation between recurrent glioblastoma and radiation necrosis after the initial treatment is difficult using routine neuroimaging such as CT or MRI.  $^{11}\text{C}$ -methionin PET (MET-PET) has been recognized to be the most useful for this issue, but is not always available.  $^1\text{H}$ -Magnetic resonance spectroscopy (MRS) provides information of metabolic changes within lesions. The aim of this study is to determine whether data from MRS is equivalent to MET-PET for differentiation between recurrent glioblastoma and radiation necrosis. Subjects comprised 13 regions, which are contrast-enhanced lesions on MRI with contrast medium, in 9 adult patients who underwent a treatment with radiation. For all patients, both MET-PET and MRS were performed within 2 weeks. We calculated normalized mean of standardized uptake value ( $^{\text{mean}}\text{SUV}$ ) ratio in MET-PET, and normalized choline containing compounds (Cho)/ total creatine (Cr) in MRS. Normalized  $^{\text{mean}}\text{SUV}$  ratio and normalized Cho/Cr ratio were compared between recurrent lesions and radiation necrosis lesions. Accuracy for predicting recurrent glioblastoma was evaluated in normalized  $^{\text{mean}}\text{SUV}$  and normalized Cho/Cr ratios. Both normalized  $^{\text{mean}}\text{SUV}$  ratio and normalized Cho/Cr ratio were significantly higher in recurrent glioblastoma than in radiation necrosis. Sensitivity and specificity for predicting recurrent glioblastoma were 100% and 100%, respectively, in normalized  $^{\text{mean}}\text{SUV}$ , and were 77.8% and 75%, respectively, in normalized Cho/Cr ratio. In this study, MET-PET was more beneficial for differentiating recurrent glioblastoma from radiation necrosis than MRS. Further studies evaluating different metabolites from Cho/Cr and including a larger number of subjects are needed.